Der Gehalt der Kaninchenorgane an reduzierender Substanz bei verschiedenem Blutzuckerspiegel

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Gustav Peyer
aus **Basel**

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9
1929

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Prof. R. Staehelin.

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus „Biochem. Zeitschrift", Band 206, Heft 1/3.

Die vorliegenden Untersuchungen gingen von folgenden Fragestellungen aus:

1. Verändert sich die nach Säurehydrolyse bestimmte Reduktionsgröße bei Hyperglykämie und Hypoglykämie in verschiedenen Organen in verschiedener Weise?

2. Wie verhält sich die Reduktionsgröße verschiedener Muskeln des gleichen Tieres?

Die zweite Frage wurde vor allem untersucht, um Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, wie groß die Fehler sind, wenn man bei Kohlehydratbilanzversuchen am eviszerierten und dekapitierten Tiere aus dem Kohlehydratgehalt der an einem Orte entnommenen Muskelproben auf die Gesamtmuskulatur umrechnet.

Methodik.

Zur Bestimmung der Reduktionsgröße der verschiedenen Organe und Gewebe wurden Stückchen sofort nach Tötung des Tieres herausgeschnitten, sorgfältig von anhaftendem Blute befreit, mit flüssiger Luft übergossen und dann mit Torsionswaage auf Milligramm genau abgewogen (1000 bis 1500 mg). Von der Waage weg kamen die Gewebsstückchen sofort in kleine Reagenzgläser mit 10 ccm heißer, 2,2 %iger HCl und wurden 3 Stunden im kochenden Wasserbad gehalten. Während dieser Zeit wird die Gewebssubstanz mit einem Glasstab zweimal aufgerührt und zerfällt in kleine Partikel. Der Gewebsbrei wird in ein 50-ccm-Kölbchen filtriert und viermal nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Phosphorwolframsäure enteiweißt,

indem von der 20%igen Säure tropfenweise 2 ccm unter Schütteln zugegeben werden. Nach Auffüllen bis zur Marke wird 12 bis 24 Stunden im Eisschrank stehen gelassen und filtriert. Ergibt der Zusatz eines weiteren Tropfens Phosphorwolframsäure zum Filtrat noch eine Trübung, so werden 40 ccm dieses Filtrates nochmals mit ½ ccm Phosphorwolframsäure gefällt. Im Verlauf der Untersuchungen hat sich ergeben, daß einmaliger Zusatz von 2,5 ccm Phosphorwolframsäure in den meisten Fällen eine vollständige Enteiweißung herbeiführt. In 20 ccm eiweißfreiem Filtrat wird die Reduktion nach *Bertrand* in der Modifikation von *Moeckel* und *Frank*[1] bestimmt. Diese 20 ccm Filtrat entsprechen in der Regel etwa 300 bis 500 mg Gewebe. Der Leerwert der Bertrandlösungen ist jeweils in Rechnung gesetzt. Die Methode, den Gesamtkohlehydratgehalt nach Totalhydrolyse der Gewebe zu bestimmen, stammt von *Röhmann*[2]; er hat sie für Lebergewebe angewandt. Sie ist dann später von *Forschbach* und *Schäffer*[3], *Loewi*[4], *Meyerhof* und seinen Mitarbeitern[5] für Muskulatur und von *Bissinger* und *Lesser*[6] für das gesamte Tier verwendet worden. Die Phosphorwolframsäurefällung hat *Röhmann*[2] bei der erwähnten Bestimmung der Gesamtkohlehydrate der Leber benutzt, nach vorausgegangener Alkoholfällung. *Neuberg* und *Ishida*[7] hatten Phosphorwolframsäure bei der Vorbereitung zur polarimetrischen Bestimmung von Zucker in Naturstoffen verwendet. Sie schickten der Phosphorwolframsäurefällung eine erste Fällung mit Merkuriacetat voraus. Später hat *Parnas*[8] Muskelextrakte, welche vorher durch Hitzekoagulation eiweißarm gemacht worden waren, mit Phosphorwolframsäure gefällt, um Extraktivstoffe zu entfernen, welche die Zuckerbestimmung durch Reduktionsmethoden stören. *Bissinger* und *Lesser* haben ebenfalls der Enteiweißung des Totalhydrolysats des Tierbreies mit Quecksilberacetat mit Vorteil noch eine letzte Fällung mit Phosphorwolframsäure angeschlossen. Nach der hier benutzten Methodik, welche *Staub*[9] in seinen Untersuchungen über Synthalin verwendet hat, kann man das Totalhydrolysat von Geweben nach Filtration direkt mit Phosphorwolframsäure fällen und erhält dann regelmäßig bei der Bertrandbestimmung schön rote Oxydulniederschläge. Bei genügend Material wurden in der Regel Doppelbestimmungen vorgenommen, d. h. es wurden je zwei Portionen des gleichen Gewebsstückchens aufgearbeitet. Ferner sind von jedem Filtrat zwei Bertrandbestimmungen ausgeführt. Die Bertranddoppelbestimmungen waren meist identisch, die maximale Differenz war 0,02 ccm Permanganatlösung.

Zur Prüfung der Zuverlässigkeit der Methode wurde die Reduktionsgröße von Muskulatur ohne und mit Zusatz bestimmter Glucosemengen untersucht. Die Glucose wurde in die 2,2%ige HCl-Lösung zugegeben, nachdem die Muskulatur in die Lösung überführt worden war und dann 3 Stunden invertiert. Die Resultate sind in folgenden Beispielen angeführt.

---

[1] Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 84, 1910.
[2] „Biochemie", S. 231. Verlag Springer, 1908.
[3] Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **82**, 357, 1918.
[4] Therap. Monatsh. **32**, 350, 1918.
[5] Diese Zeitschr. **157**, 459, 1925.
[6] Ebendaselbst **168**, 398, 1926.
[7] Ebendaselbst **37**, 142, 1911.
[8] Ebendaselbst **116**, 75, 1921.
[9] Zeitschr. f. klin. Med. **107**, 1928.

Tabelle I.

1. Beispiel: Ein Meerschweinchen wird durch Entbluten getötet, aus den Musculi Quadriceps und Biceps femoris werden Proben entnommen.

	Muskelmenge in 20 ccm zur Bertrandbestimmung mg	Reduktionswert als Glucose mg	Berechnete Glucosemenge mg	Glucose in Muskulatur ohne Zusatz %
Muskulatur ohne Glucosezusatz .	450	4,84	—	1,08
„ „ „ . .	357	3,86	—	1,09
„ + 0,4 mg Glucose . .	455	5,33	5,32 *	1,08
„ + 0,4 „ „ . .	356	4,31	4,26	1,10
„ + 0,8 „ „ . .	469	5,57	5,89	1,02
„ + 0,8 „ „ . .	328	3,94	4,36	0,96
„ + 0,8 „ „ . .	320	4,25	4,27	1,08

* Den berechneten Werten ist der durchschnittliche Prozentgehalt von 1,085 zugrunde gelegt.

Tabelle II.

2. Beispiel: Rindsmuskulatur wird etwa 1 Stunde nach Schlachtung untersucht.

	Muskelmenge in 20 ccm zur Bertrandbestimmung mg	Reduktionswert als Glucose mg	Berechnete Glucosemenge mg	Glucose in Muskulatur ohne Zusatz %
Muskulatur ohne Zusatz	339	1,68	—	0,49
„ „ „	425	1,93	—	0,46
„ „ „	421	1,84	—	0,43
„ + 0,8 mg Glucose . .	393	2,38	2,61 *	0,40
„ + 0,8 „ „ . .	362	2,36	2,47	0,43
„ + 1,6 „ „ . .	422	3,70	3,54	0,50
„ + 1,6 „ „ . .	388	3,74	3,38	0,55

* Bei den berechneten Werten ist der durchschnittliche Prozentgehalt der Muskulatur an Glucose von 0,46 berücksichtigt.

Nach der *Gauss*schen Fehlertheorie ist der mittlere Fehler der Prozentwerte in beiden Beispielen ± 0,05. Das bedeutet im ersten Beispiel einen Fehler von 5 %, im zweiten Beispiel von 10 % des absoluten Prozentwertes.

Versuch 1, Normoglykämie.

Tabelle III.

♂ Kaninchen, 2300 g, seit 12 Std. hungernd. Durch Nackenschlag getötet. Blutzucker in Blut aus einer Ohrvene unmittelbar vor dem Tod 0,101 %.

Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose*		Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose*	
Oberschenkelmuskel .	—	0.16	Nieren . . .	0,11	0,12
Oberarmmuskel . . .	0,21	0,21	Nebennieren	0	
Bauchmuskel	0,21	0,25	Milz	0,22	
Psoasmuskel	0,20	—	Hirn	0,48	0,47
Herzmuskel	0,34	0,35	Hoden . . .	0,17	0,17
Leber	10,74	10,88	Haut . . .	0	
Lunge	0,20	0,20	Fettgewebe .	0	

* Doppelbestimmungen in zwei symmetrischen Gewebsstückchen.

Versuch 2, Normoglykämie.

Tabelle IV.

♀ Kaninchen, 2400 g, seit 18 Stunden hungernd. Periphere Lähmung durch intravenöse Curareinjektion und sofortige Aufarbeitung. Zuerst werden die Muskelproben der rechten, dann diejenigen der linken Seite entnommen. Blutzucker während der Entnahme der Gewebsproben: Im Blute aus Vena cava inf. 0,099 %, im Blute aus Aorta abdominalis 0,107 %. In diesem Versuch sind keine Doppelbestimmungen gemacht.

Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose	Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose
Herzmuskel . . .	0,36	Milz	0,21
Leber	9,37	Pankreas . . .	0,47
Lunge	0,31	Hirn	0,51
Niere	0,29	Ovarium . . .	0,13
Nebenniere . . .	0,05		

In der folgenden Tabelle V sind die Reduktionswerte verschiedener Muskeln der linken und rechten Körperseite aus Versuch Nr. 2 bei Normoglykämie zusammengestellt.

Tabelle V.

Muskel	Gehalt an reduzierender Substanz in % Glucose	
	links	rechts
Masseter	0,11	0,12
Pectoralis	0,14	0,10
Triceps humeri	0,15	0,14
Biceps humeri	0,17	0,17
Flexoren des Vorderarmes . . .	0,11	0,14
Erector trunci	0,62	0,69
Bauchmuskulatur	0,51	0,41
Iliopsoas	0,47	0,46
Biceps femoris	0,20	—
Rectus femoris	0,19	0,22
Vastus medialis	0,24	0,24
Vastus lateralis	0,22	0,28
Adductor magnus	0,19	—
Roter Muskel des Oberschenkels	0,26	0,27
Gastrocnemius	0,21	—
Tibialis ant.	0,22	0,31

Versuch 3, Hyperglykämie nach Zuckerzufuhr.

Tabelle VI.

♂ Kaninchen, 2500 g, kommt vom Futter weg zum Versuch. Zucker im Ohrvenenblut 0,171 %. ½ Stunde vor Aufarbeitung 40 ccm 5 %ige Traubenzuckerlösung und 1,6 ccm Somnifen intravenös. Blutzucker während der Entnahme der Gewebsstückchen: im Blute aus Vena cava inf. 0,351 %, im Blute aus Aorta abdominalis 0,466 % (nach *Bang*).

Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose*		Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose*	
Oberschenkelmuskulatur	0,42	0,42	Niere . . .	0,51	0,47
Oberarmmuskulatur .	0,34	0,40	Nebenniere	0,29	
Bauchmuskulatur . .	0,24	0,29	Milz . . .	0,40	
Psoasmuskel	0,45	0,42	Hirn . . .	0,40	0,41
Herzmuskel	0,59	0,59	Haut . . .	0,35	0,34
Leber	13,34	13,28	Fettgewebe	0,06	0,05
Lunge	0,49	0,47	Sehne . . .	0	

Versuch 4, Erregungshyperglykämie.

Tabelle VII.

♂ Kaninchen, 2050 g, seit 24 Stunden hungernd. Blutzuckerwert vor Versuch 0,09 % nach *Bang*. Somnifennarkose 1,0 ccm intravenös. Wegen wenig tiefer Narkosekrämpfe und Bewegungen des Tieres beim Aufbinden und bei der Entnahme der Gewebsstückchen. Während der Aufarbeitung wird Blut aus Pfortader und linkem Herzen entnommen. Blutzuckerwert im Pfortaderblut 0,192 %, im Herzblut 0,207 %.

Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose*		Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose*	
Oberschenkelmuskulatur	0,32	0,25	Nebenniere	0,21	—
Oberarmmuskulatur .	0,40	0,42	Milz . . .	0,23	—
Bauchmuskulatur . .	0,24	0,19	Hirn . . .	0,25	0,23
Herzmuskel	0,40	0,40	Haut . . .	0	0,09
Leber	2,17	2,17	Fett . . .	0	0
Niere	0,33	0,33	Sehnengew.	0	—

Versuch 5, Insulinhypoglykämie.

Tabelle VIII.

♂ Kaninchen, 1700 g, seit 20 Stunden hungernd. 10 Uhr 25 Minuten 10 klin. Einheiten Insulin intravenös. Blutzucker im Ohrvenenblut in halbstündigen Intervallen vor der Aufarbeitung 0,051, 0,048, 0,053, 0,050 %. Nach 1,6 ccm Somnifen intravenös Atemlähmung und sofortige Aufarbeitung.

Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose*		Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose*	
Oberschenkelmuskulatur	0	0	Nebenniere	0,11	—
Oberarmmuskulatur .	0	0	Milz . . .	0,27	—
Bauchmuskulatur . .	0,05	0,05	Hirn . . .	0,49	0,52
Psoasmuskel	0,08	—	Hoden . . .	0,18	0,17
Herzmuskel	0,13	0,10	Haut . . .	0	—
Leber	2,43	2,43	Fett . . .	0	—
Lunge	0,31	0,32	Sehne . . .	0	—
Niere	0,35	0,35			

* Doppelbestimmungen in zwei Gewebsstückchen.

Versuch 6, Synthalinhypoglykämie.

Tabelle IX.

♀ Kaninchen, 2500 g, nicht hungernd. Erhält 8 Uhr 45 Minuten 20 mg Synthalin intravenös. 10 Uhr 30 Minuten erster Krampfanfall. Tötung durch Nackenschlag und sofortige Aufarbeitung. Zuckerwert im Blute aus linkem Herzen sofort nach dem Tode 0,023 %. Das auffallend rasche Auftreten von Hypoglykämie nach Synthalin bei dem nicht hungernden Tiere ist auf die schwere Coccidiosis der Leber, welche sich beim Tiere fand, zurückzuführen, wie dies *Staub*[1] beschrieben hat.

Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose *		Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Glucose *	
Oberschenkelmuskulatur	0	0	Niere . . .	0,27	0,27
Oberarmmuskulatur .	0	0	Nebenniere	0,11	—
Bauchmuskulatur . .	0	0	Milz . . .	0,06	—
Psoasmuskel	0,04	0,05	Hirn . . .	0,35	0,37
Herzmuskel	0,33	0,33	Ovarium . .	0	—
Leber	0,14	0,13	Haut . . .	0,02	0,03
Lunge	0,34	0,34	Fettgewebe	0	0

* Doppelbestimmungen in zwei Gewebsstückchen.

Diskussion der Versuchsresultate.

Bei der Beurteilung der Versuchsresultate ist natürlich zu berücksichtigen, daß in dem Reduktionswert nach Totalhydrolyse nicht nur präformierte Glucose und Glykogen, sondern auch der Zucker, der aus den komplexen Kohlehydratverbindungen stammt, mitbestimmt wird. Vom Reduktionswert der drüsigen Organe, vor allem aber des Gehirns, fallen nicht unerhebliche Teile auf den Zucker aus den Glucosiden (Galaktoside der Hirnsubstanz; Nucleoside). Es bestehen bis jetzt keine Anhaltspunkte, die für eine Einbeziehung der Glucosidzucker in die aktiven Vorgänge im Kohlehydratstoffwechsel, welche hier untersucht werden, sprechen würden. Deshalb wäre bei der angewandten Methodik zu erwarten, daß in den Organen, in welchen der Glucosidzucker gegenüber den präformierten Zuckern quantitativ überwiegt (Gehirn), keine eindeutigen Ausschläge beim Vergleich der Reduktionswerte auftreten würden. Diese Annahme hat sich, wie aus den folgenden Ausführungen über die reduzierenden Substanzen im Gehirn hervorgeht, nicht bestätigt. Die Höhe des Reduktionswertes von anderen Stoffen, die nicht Kohlehydrate sind und welche wahrscheinlich bei der Totalhydrolyse entstehen, geben *Meyerhof*, *Lohmann* und *Meyer*[2] bei der Muskulatur zu 10 %, und *Bissinger* und *Lesser*[2] im Gewebsbrei vom ganzen Tiere zu 14,2 % der Totalreduktion an.

[1] Referat über Synthalin auf der Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Wien 1927.

[2] l. c.

Es ist anzunehmen, daß diese reduzierenden Nichtkohlehydrate bei der gleichartigen Verarbeitung in einigermaßen konstanten Mengen vorhanden sind, so daß Differenzen im Vergleich von Werten mit großer Wahrscheinlichkeit auf verschiedenen Gehalt an Kohlehydraten zurückzuführen sind. Bei der angegebenen Methodik kommen aus Muskeln solche reduzierenden Nichtkohlehydrate nicht zur Bestimmung. Das muß geschlossen werden, weil nach hohen Insulin- und Synthalindosen der Reduktionswert in der Muskulatur Null ist.

Ich stelle in der Tabelle X die Durchschnittswerte der Reduktionsgrößen bei Normoglykämie mit den Durchschnittswerten bei Hyper- und Hypoglykämie zusammen. In der zweiten Kolonne bedeuten die Zahlen in Klammern Minimal- und Maximalwerte. Die Zahlen, die auffallend von den Normalwerten abweichen, sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Tabelle X.

Gewebsart	Reduzierende Substanz in % Zucker bei				
	Normoglykämie, Mittelwert aus zwei Versuchen	Hyperglykämie nach Zuckerzufuhr	Erregungs-hyperglykämie	Insulin-hypoglykämie	Synthalin-hypoglykämie
Oberschenkelmuskulatur	0,22 (0,16–0,28)	0,42	0,28	**0**	**0**
Oberarmmuskulatur	0,18 (0,14–0,21)	0,37	0,41	**0**	**0**
Bauchmuskulatur	0,35 (0,21–0,51)	0,27	0,21	**0,05**	**0**
Psoasmuskel	0,38 (0,20–0,47)	0,43	—	**0,08**	**0,04**
Herzmuskel	0,35 (0,34–0,36)	0,59	0,40	**0,12**	0,33
Leber	9,37 u. 10,80	13,31	**2,17**	**2,43**	**0,14**
Lunge	0,24 (0,20–0,31)	**0,48**	—	0,31	0,34
Niere	0,17 (0,11–0,29)	**0,49**	**0,33**	**0,35**	0,27
Nebenniere	0 u. 0,05	**0,29**	**0,21**	**0,11**	**0,11**
Milz	0,22 u. 0,21	**0,40**	0,23	0,27	**0,06**
Pankreas	0,47	—	—	—	—
Hirn	0,49 (0,47–0,51)	0,40	**0,24**	0,50	**0,36**
Hoden	0,17	—	—	0,18	—
Ovarium	0,13	—	—	—	0
Haut	0	**0,35**	0,05	0	0,02
Fettgewebe	0	0,05	0	0	0
Sehnengewebe	0	0	—	0	—

Muskulatur. Hyperglykämie durch intravenöse Zuckerzufuhr bis zu 0,351 % venös und 0,466 % arteriell führt zu Anstieg der reduzierenden Substanz in der Extremitäten- und Herzmuskulatur. Bauch- und Psoasmuskel zeigen keine einwandfreie Zunahme. Bei Erregungshyperglykämie findet sich ähnliches Verhalten. Insulin- und Synthalinhypoglykämie zeigen völliges Verschwinden der reduzierenden Substanz in der Extremitätenmuskulatur; Minimalreste sind in Bauchmuskulatur und Psoas. Der Herzmuskel zeigt erhebliche Reduktion des Kohlehydratgehalts nach Insulin, nach Synthalin dagegen nicht. Die Glykogenverarmung der Muskulatur nach hohen Dosen Insulin ohne Zuckerangebot, wie sie am

Normaltier zuerst von *Dudley* und *Marrian*[1], dann von *Staub*[2] nachgewiesen wurden, ist hier bestätigt. Die Muskulatur ist in dem vorliegenden Insulinversuch der reduzierenden Substanz völlig beraubt. Die Ursache dieser extremen Insulinwirkung liegt wohl in der akuten Wirkung nach intravenösen Injektionen von 10 klin. Einheiten und in der langen Dauer der Hypoglykämie. Das Tier war nach dem auf S. 5 angeführten Versuchsprotokoll sicher während 2 Stunden vor der Aufarbeitung auf einem Blutzuckerwert von 0,05 %, Krämpfe waren nicht aufgetreten. Die Konstatierung steht natürlich nicht im Widerspruch zu der von *Bissinger* und *Lesser*[3], *Best, Dale, Hoet* und *Marks*[4] und *Cori*[5] sichergestellten beschleunigten Muskelglykogenbildung nach Insulin. Die eben zitierten Autoren haben zugleich mit Insulin dem Versuchstier Zucker zugeführt.

Eine Tatsache sei hier besonders betont, die sich beim Vergleich der Reduktionsgröße in den übrigen Organen des Insulintieres mit denjenigen der normoglykämischen Tiere ergibt: Insulin wirkt *ganz exquisit auf den Kohlehydratbestand der Muskulatur*, und zwar vorwiegend der Extremitätenmuskulatur, weniger der Herzmuskulatur.

Daß die Muskulatur ein vornehmliches Erfolgsorgan des Insulins darstellt, haben *Hepburn* und *Latchford*[6] zuerst am isolierten Säugetierherzen gezeigt. Ihr Befund ist von *Burn* und *Dale*[7] bestätigt und erweitert. Dann haben *Staub* und *Fröhlich*[8] bei Durchströmung isolierter Hinterextremitäten von Hunden nach Insulin ein vermehrtes Verschwinden von Zucker aus der Durchströmungsflüssigkeit gefunden, und *Best*[9] kam mit gleicher Versuchsanordnung zum gleichen Resultat. Schließlich bewiesen die Experimente des *Dale*schen Instituts[10] am eviscerierten Spinaltier den vorwiegend muskulären Angriffspunkt des Pankreashormons. Er ist in den vorliegenden Versuchen augenfällig bestätigt.

Die Glykogenverarmung der Skelettmuskulatur nach Synthalin entspricht dem Befund von *Staub*[11].

Leber. Die Kohlehydratanreicherung in der Leber nach Zuckerzufuhr und die Abnahme bei Erregung sind längst bekannte Befunde. Auch die Leber des Insulintieres weist einen geringeren Kohlehydratgehalt auf als das etwa gleich lange hungernde normoglykämische Tier (Versuch 2). Abnahme des Leberglykogens nach Insulin bei Normaltieren ist eine vielfältig gesicherte Tatsache. Sie ist in besonders eingehender Weise von

---

[1] Biochem. Journ. **17**, 435, 1923.
[2] Klin. Wochenschr. **1923**.
[3] l. c.
[4] Proc. Roy. Soc. B. **100**, 55, 1926.
[5] Journ. of biol. chem. **70**, 577, 1926.
[6] Amer. Journ. of physiol. **62**, 177, 1922.
[7] Journ. of Physiol. **59**, 164, 1924.
[8] *Staub*, „Insulin", 2. Aufl., S. 80 und 81. Verlag Springer, 1925.
[9] Proc. Roy. Soc. B. **99**, 375, 1926.
[10] l. c., dort Literaturangabe.
[11] Schweiz. med. Wochenschr. 1927, S. 1141; Verh. d. Ges. f. Verd.- u. Stoffwechselkrankh. Wien, 1927.

Cori und Mitarbeitern[1] untersucht, die sowohl bei Hungertieren wie nach Glucosezufuhr unter Insulin eine Hemmung, aber keine vollständige Aufhebung der Leberglykogenbildung gefunden haben. Ich verweise auch auf die ganz gleichartigen Resultate, die *Staub* in seiner Monographie „Insulin" 1925, S. 59, publiziert hat. Jüngst haben *Bodo* und *Marks*[2] mit verbesserter Durchströmungstechnik an isolierter Hundeleber gezeigt, daß Insulin entweder die Glykogenneubildung aufhebt oder zu Glykogenolyse führt. Die erhebliche Abnahme des Kohlehydratgehalts in der Leber nach Synthalin stimmt mit den Ergebnissen von *Staub*[3] überein.

Lunge. Das sorgfältig von Blut befreite Lungengewebe weist in allen Versuchen einen relativ hohen Gehalt an reduzierender Substanz auf. Der Befund ist um so bemerkenswerter, als die in den Lungen verschiedener Tiere gefundenen Glykogenmengen sehr gering sind[4]. Nur in den Lungen von menschlichen Neugeborenen hat *Cramer*[5] erhebliche Mengen Glykogen (0,10 bis 0,19 %) nachgewiesen. Hyperglykämie nach Zuckerzufuhr läßt den Gehalt der Lungen an reduzierender Substanz ansteigen. Hypoglykämie durch Insulin oder Synthalin läßt ihn unverändert.

Niere. Hyperglykämie geht einher mit einem Anstieg der reduzierenden Substanz, wenn es gestattet ist, die außerordentlich schwankenden Werte bei normoglykämischen Tieren als Vergleichszahlen zu verwenden. Auffallenderweise ist auch der Wert bei Insulinhypoglykämie hoch.

Nebenniere. In der Norm ist die Reduktionsgröße der Nebenniere verschwindend klein. Sie steigt erheblich an bei Hyperglykämie und ist auch unzweifelhaft erhöht bei Hypoglykämie.

Bei der hier angewandten Methodik wird Adrenalin als reduzierender Körper mitbestimmt. Es ist deshalb sehr wohl möglich, daß der gegenüber der Norm erhöhte Gehalt an reduzierender Substanz auf einen bei Hyperglykämie und Hypoglykämie vermehrten Gehalt an Nebennierenhormon zurückzuführen ist. In der Literatur finden sich Untersuchungen von *Cannon, Mc. Iver* und *Bliss*[6] und *Abe*[7], die zeigen, daß bei Insulinhypoglykämie mehr Adrenalin von den Nebennieren abgegeben wird. *Poll*[8] und *Kahn*[9] fanden aber auf histologischem Wege eine Verminderung der chromaffinen Substanz, und bei biologischer Auswertung Abnahme des Adrenalingehalts des Nebennierenmarkes nach Insulininjektionen. Es ist aber auch an die Möglichkeit zu denken, daß der hier gefundene erhöhte Reduktionswert zum Teil durch eine reduzierende Vorstufe des Adrenalins verursacht ist, der die biologische Wirksamkeit noch fehlt. Gleiche Verhältnisse haben wir, wie erwähnt, auch bei Hyperglykämie. Diese Deutung der Befunde hängt aber natürlich in der Luft, solange nicht mit Sicherheit

[1] Journ. of Pharm. and exper. Therap. **21**, 377, 1923; Journ. of biol. Chem. **70**, 577, 1926; **76**, 755, 1928.

[2] Journ. of Physiol. **65**, 48, 1928.

[3] Schweiz. med. Wochenschr. 1927, S. 1141; Verh. d. Ges. f. Verd. u. Stoffwechselkrankh. Wien, 1927.

[4] *Pflüger*, „Glykogen", 2. Aufl., 1905, S. 151.

[5] Zeitschr. f. Biol. **24**, 275.

[6] Amer. Journ. of Physiol. **69**, 46, 1924.

[7] Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **103**, 73, 1924.

[8] Med. Klin. 1925, S. 1713.

[9] Pflügers Arch. **212**, 54, 1926.

festgestellt ist, daß die Reduktionsgröße der Nebenniere zur Hauptsache auf den Gehalt an Adrenalin oder eine Vorstufe des Adrenalins zurückzuführen ist. Sollte sich diese Annahme bestätigen, so wäre nach dieser Methode eine recht einfache Orientierung über den Gehalt an adrenalinähnlichen Substanzen der Nebennieren möglich. In einer Versuchsreihe mit reiner Adrenalinlösung hat *Staub* die Reduktionskraft von 1 mg Adrenalin entsprechend 1,20 bis 1,35 mg Glucose nach *Bertrand* gefunden.

Milz. Der Blutreichtum des Organs bedingt ein Parallelgehen seiner Reduktionsgröße mit der Höhe des Blutzuckers. Der Wert bei Insulinhypoglykämie weicht aus nicht ersichtlichem Grunde von dieser Regel ab.

Gehirn. Der Reduktionswert ist in der Norm ziemlich konstant und hoch. Bei Erregungshyperglykämie und Synthalinhypoglykämie ist er erniedrigt. Wir vermuten, daß diese Herabsetzung der Reduktionsgröße in beiden Fällen auf die Erregung zurückzuführen ist; das Synthalintier hatte kurze Zeit Krämpfe. Untersuchungen aus dem *Asher*schen Institut von *Takahashi*[1] sprechen für diese Auffassung. *Takahashi* hat aber bei getrennter Bestimmung von Glykogen und übrigen Kohlehydraten im Gehirn normaler Kaninchen etwa siebenmal weniger Kohlehydrate gefunden als wir sie nach Totalhydrolyse fanden.

Von den Ergebnissen an übrigen Organen und Geweben ist nur zu erwähnen, daß bei erheblicher Hyperglykämie von etwa 0,4% auch die möglichst sorgfältig von Blut befreite, haarlose Haut einen hohen Reduktionswert aufweist.

Zur zweiten Frage, die den Untersuchungen zugrunde gelegt wurde, „*wie verhält sich die Reduktionsgröße verschiedener Muskeln des gleichen Tieres*?“, sind bei einem normoglykämischen Tiere eine Anzahl Muskeln aufgearbeitet worden. Die Werte sind in der Tabelle V zusammengestellt. Die Reihenfolge der Exstirpation der Muskelstückchen war: rechte Seite, hintere Extremität, Bauchmuskulatur, obere Extremität. Psoas, Errector trunci, Masseter, dann in der gleichen Reihenfolge linke Seite. Zunächst ist hervorzuheben, daß die Werte der gleichen Muskeln links und rechts im großen ganzen nicht wesentlich differieren. Es entspricht diese Feststellung durchaus den alten Angaben von *Cramer*[2] und den neuen Befunden von *Best*, *Hoet* und *Marks*[3] über den Kohlehydratgehalt der Muskeln der hinteren Extremität. Größere Differenzen liegen in diesem Versuch nur vor bei der Bauchmuskulatur und den Muskeln Vastus lat. und Tibialis ant.

Ein zweiter auffälliger Befund ist folgender: Die Werte des Kohlehydratgehalts der verschiedenen Muskeln lassen sich nach ihrer Größe so gruppieren, daß den zusammengehörigen Muskelpartien bestimmte Reduktionsgröße zukommt. Die höchsten Reduktionswerte weisen

[1] Diese Zeitschr. **154**, 444, 1924.
[2] Zeitschr. f. Biol. **24**, 77, 1887.
[3] Proc. Roy. Soc. B. **100**, 32, 1926.

die Muskeln des Rumpfes — Erector trunci, Bauchmuskulatur und Iliopsoas — auf (0,41 bis 0,69 %). Als weitere Gruppe folgen die Muskeln der hinteren Extremität — Biceps femoris, Rectus femoris, Vastus med. und lat., Adductor magnus, Gastrocnemius, Tibialis ant. — mit einem durchschnittlichen Kohlehydratgehalt von 0,23 % (minimal 0,19 %, maximal 0,31 %). Eine weitere Gruppe bildet die Muskulatur der vorderen Extremität — Pectoralis, Biceps und Triceps humeri, Flexoren des Vorderarms — mit durchschnittlichem Reduktionswert von 0,14 % (Minimum 0,10 %, Maximum 0,17 %). Innerhalb jeder dieser drei Muskelgruppen kommt also den einzelnen Muskeln ein bestimmter, in ziemlich engen Grenzen schwankender Reduktionswert zu, der sich von demjenigen der Muskeln der anderen Gruppen erheblich unterscheidet. In den anderen Versuchen ist allerdings diese Differenz zwischen Extremitätenmuskulatur einerseits und Bauch- und Psoasmuskel andererseits nicht immer eindeutig. Sie fehlt in dem Versuch 1 (Normoglykämie), in den Versuchen 3 und 4 (Hyperglykämie) unterscheidet sich nur der Kohlehydratgehalt der Bauchmuskulatur wesentlich von demjenigen der Extremitätenmuskulatur. Bei Insulin- und Synthalinhypoglykämie (Versuche 5 und 6) ist dagegen wieder auffällig, daß Bauch- und Psoasmuskel noch reduzierende Substanzen enthalten, wenn die Extremitätenmuskulatur ihrer vollständig beraubt ist.

Wir glauben aus unseren Versuchen im großen ganzen schließen zu dürfen, daß bezüglich des Kohlehydratgehalts die Rumpfmuskulatur gegenüber der Extremitätenmuskulatur eine gewisse Sonderstellung einnimmt. Ob diese Differenz mit der Aktivität der Muskeln zusammenhängt, ist eine Hypothese. Gegen die Gültigkeit von Bilanzversuchen spricht dieser Befund nicht. Wenn man aus dem Kohlehydratgehalt von Muskelproben einer Seite auf die Gesamtmuskulatur umrechnet und nach einer bestimmten Versuchsperiode aus dem Kohlehydratgehalt symmetrischer Muskeln der anderen Seite die gleiche Umrechnung macht, so wird bei der Bilanz nur die Differenz des Kohlehydratgehalts symmetrischer Muskeln vor und nach der Versuchsperiode in Rechnung gesetzt. Der eventuell verschiedene Kohlehydratgehalt der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur bei Versuchsausgang ist irrelevant, vorausgesetzt, daß die Versuchsanordnung zu einer in allen Muskeln gleichmäßigen Veränderung im Kohlehydratbestand, unabhängig vom Ausgangswert, führt. Im Tiere mit intaktem Zentralnervensystem scheint diese letzte Bedingung nicht immer erfüllt, das ist besonders deutlich in Versuch 4 bei Erregungshyperglykämie. Dort weist nur die Obermuskulatur einen gegenüber der Norm erhöhten Kohlehydratbestand auf. Gleichmäßige Verschiebungen im Kohlehydratgehalt sämtlicher Muskeln sind aber wohl im Spinaltier vor-

handen, das des Einflusses des Gehirns beraubt ist. Diese Annahme muß man machen, weil die Bilanzversuche mit Insulin von *Best*, *Dale*, *Hoet* und *Marks* und auch diejenigen von *Staub* mit Synthalin und Insulin innerhalb gewisser Fehlergrenzen stimmen.

Wenn man schließlich aus den Zahlen des Versuchs 2 (Tabelle V) sich über die Fehlergröße beim Vergleich vom Kohlehydratgehalt der Muskeln der linken und der rechten Seite orientieren will, so kann man folgendes anführen: der Mittelwert aus sämtlichen Muskeln links ist 0,25 %, derjenige aus sämtlichen Muskeln rechts 0,27 %. Für Bilanzversuche interessieren speziell die Werte der Muskeln der hinteren Extremitäten. Der Mittelwert dieser Muskeln ist links 0,22 %, rechts 0,26 %. Berücksichtigen wir die sämtlichen Zahlen, die an Muskeln der hinteren Extremitäten beiderseits gewonnen sind, so ergibt sich nach der Fehlerrechnung ein mittlerer Fehler von $\pm$ 0,037. Das bedeutet, bezogen auf den Mittelwert von 0,23 %, einen absoluten mittleren Fehler von etwa 16 %. Bei höherem Kohlehydratbestand der Muskulatur dürfte der absolute mittlere Fehler sich wesentlich verringern. Berücksichtigt man noch, daß die Umrechnung auf die Gesamtmuskulatur auch mit Fehlern behaftet ist, da das Gewicht der reinen Muskelsubstanz des Tierrestes nicht genau zu bestimmen ist, so dürfte bei den Bilanzversuchen mit der hier verwendeten Methodik mit absoluten Fehlern von 10 bis 20 % zu rechnen sein.

Zusammenfassung.

1. Es wird die von *Staub* bei seinen Bilanzversuchen benutzte Methodik der Bestimmung der reduzierenden Substanzen in Geweben nach Totalhydrolyse an der Muskulatur mit Glucosezusatz geprüft.

2. Von den Reduktionsgrößen der verschiedenen Organe bei Normoglykämie ist der relativ hohe Wert der Lunge und des Gehirns bemerkenswert.

3. Bei hyper- und hypoglykämischen Zuständen ist der erhöhte Reduktionswert der Nebennieren besonders auffallend. Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, daß dieser Befund auf Zunahme des Gehaltes an Adrenalin oder einer Vorstufe des Adrenalins zurückzuführen ist.

4. Bei Erregungszuständen (Erregungshyperglykämie, Synthalinkrämpfe) nimmt der Gehalt des Gehirns an reduzierender Substanz eindeutig ab.

5. Es wird bestätigt, daß die Muskulatur der vornehmliche Angriffsort von Insulin- und Synthalinwirkung bezüglich des Kohlehydratstoffwechsels darstellt. Letale Insulin- und Synthalindosen führen zu einem praktisch völligen Schwund der Kohlehydrate in der Musku-

latur. Im Falle der Insulinhypoglykämie ist die Muskulatur praktisch kohlehydratfrei, während die Leber noch ziemliche Mengen reduzierender Substanz enthält.

6. Symmetrische Muskeln der beiden Seiten haben praktisch gleichen Gehalt an reduzierender Substanz. Verschiedene Muskelgruppen können aber in ihrem Kohlehydratgehalt wesentlich differieren, wobei dann die einzelnen Muskeln zusammengehöriger Gruppen ungefähr gleichen Prozentgehalt an reduzierender Substanz aufweisen. Die Rumpfmuskulatur scheint bezüglich ihres Kohlehydratgehalts gegenüber der Extremitätenmuskulatur eine Sonderstellung einzunehmen.

7. Die Zuverlässigkeit der Bilanzversuche wird diskutiert und der mögliche Fehler zu 10 bis 20 % abgeschätzt.